



TITLE:

遺伝子多型解析を用いたアセチルコリンの視覚認知に対する効果に関する研究(Digest_要約)

AUTHOR(S):

菊野, 雄一郎

CITATION:

菊野, 雄一郎. 遺伝子多型解析を用いたアセチルコリンの視覚認知に対する効果に関する研究. 京都大学, 2014, 博士(人間・環境学)

ISSUE DATE:

2014-11-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18663>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2015/11/24に公開; 許諾条件により要旨は2014/12/01に公開

学位論文の要約

ヒトの行動及び認知機能には個人間で大きな多様性がある。多様性を理解するためには、ヒトを等質なものとみなすのではなく、その差異に着目する必要があるが、差異の源泉の一つに遺伝的多様性がある。ヒトの認知機能の遺伝的多様性を非侵襲的に調べる手法として遺伝子多型解析が注目されている。本学位申請論文は、遺伝子多型解析を用いて健常者の認知機能の多様性のメカニズムについて調べた研究をまとめたものである。

第 1 章では、本研究の背景と目的が述べられた。私たちの認知機能は遺伝的要因により影響を受けるが、その影響過程を検証する手法として、一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) 研究がある。SNP 研究は、DNA の塩基配列のうち一塩基の置換から生じる SNP により、行動特性にいかなる違いがみられるかを検討する。このアプローチは、遺伝子が脳内タンパク質、脳構造や脳機能に影響し、ヒトの認知機能の多様性を形成するという考え方を基盤としている。SNP 研究は、ゲノムワイドアプローチと候補遺伝子アプローチに大別できるが、候補遺伝子アプローチは、認知神経科学や神経薬理学などの先行研究から仮説ベースで SNP を絞り込むため、視覚認知の多様性を遺伝子、脳神経レベルで多層的に理解することが可能である。このため、本研究では、候補遺伝子アプローチを採用した。神経伝達物質のひとつであるアセチルコリンは、注意、記憶、学習など、視覚認知の広範な側面に関与するため、アセチルコリンの機能を調節する SNP は、私たちの視覚認知の多様性に強く影響すると予想される。その中で、CHRNA4 遺伝子はアセチルコリンのニコチン受容体の発現に関与することが知られ、CHRNA4 遺伝子と健常者の空間的注意との関連を示す多くの研究がある。一方、近年の薬理学研究では、ニコチンのシーン知覚に対する効果が報告されており、CHRNA4 遺伝子とシーン知覚の相関が予測されるが、この関連はまだ報告されていない。本研究の第 1 の目的は、CHRNA4 遺伝子とシーン知覚の関連を明らかにすることである。第 2 に、CHRNA4 遺伝子が空間的注意と関与することを示す多くの先行研究があるが、その再現性は未だ不明である。最近では、SNP 研究全体で結果の再現性が問題となっている。そこで、空間的注意課題における CHRNA4 遺伝子多型の効果の再現性を検討することを本研究の第 2 の目的とした。後述するように、本研究では、空間的注

意における **CHRNA4** の効果を再現できなかったが、その原因の一つとして、文化による注意機能の差異が考えられる。文化心理学研究では、西洋人と東洋人の間では、注意スタイルが異なることが主張されている。そこで、**CHRNA4** 遺伝子と文化の相互作用の空間的注意に対する効果について検討することを本研究の第 3 の目的とした。

第 2 章では、本研究で用いられた遺伝子多型解析の原理について記述した。具体的には、**PCR-RFLP** 法、アガロースゲル電気泳動、リアルタイム **PCR** 法を用いた **SNP** タイピングについて述べた。ハーディー-ワインバーク平衡の法則についても記述した。また、本研究で用いられた手法の詳細も記述された。

第 3 章では、アセチルコリンのニコチン受容体サブユニット $\alpha 4$ の発現と関わる **SNP**(**CHRNA4**, rs1044396)を用いてアセチルコリンの瞬間シーンカテゴリ認識に対する効果について検討した。ヒトが瞬時 (13 ミリ秒ほど) に画像のシーンカテゴリを認識できることは以前からいくつかの研究により明らかにされてきた。また、シーンカテゴリ認識についてはその速度だけでなく、処理過程の特性についても詳細に調べられてきた。特に、瞬間シーンカテゴリ認識における注意の役割については未だ議論が絶えない。一方、近年のマカクやラットを対象とした動物研究においては、ニコチンの視覚刺激の検出、シーン知覚に対する効果が明らかにされている。すなわち、空間的注意との関連が示された **CHRNA4** が瞬間シーンカテゴリ認識とも関連していることが予想された。これらの先行研究を踏まえ筆者は、実験参加者に瞬間シーンカテゴリ認識課題と注意課題(**Attention Network Test:ANT**)を課し、**CHRNA4** とこれらの認知課題成績の関連性及び課題間相関から瞬間シーンカテゴリ認識と注意の関係性について検討した。その結果、**CHRNA4** の **TT** 型/**CT** 型の瞬間シーンカテゴリ認識課題成績が **CC** 型より高いというアセチルコリンの瞬間シーンカテゴリ認識に対する効果が見られた。一方、**CHRNA4** と **ANT** の相関及び課題間相関は確認されず、少なくとも **ANT** で測定される注意の下位機能(**Orienting** 機能、**Alerting** 機能、**Executive** 機能)と瞬間シーンカテゴリ認識の関係性は確認されなかった。これらの実験の結果は、**CHRNA4** は注意を媒介とせず瞬間シーンカテゴリ認識と作用する可能性を示唆している。実験 1 で得られた **CHRNA4** と瞬間シーンカテゴリ認識の関係性は単一の実験条件(**SOA** が 93ms)の結果に基づいた解釈であり、実験 1 の結果の妥当性を検討する必要があった。そこで、実験 1 とは独立のサンプルと異なる刺激セットを用いて **CHRNA4** と瞬間シーンカテゴリ

認識の関連の再現性を検討した。その結果、実験 1 とは独立のサンプルと異なる刺激セットを用いた場合でも、CHRNA4 の TT 型/CT 型の瞬間シーンカテゴリ認識が CC 型より高かった。また、実験 2 では、実験 1 の SOA 条件(93ms)だけでなく、67ms の条件でも多型効果が見られた。実験 1 と 2 の結果では、注意の影響を受ける長い SOA 条件(Bachmann, Luiga, & Pöder, 2005; Loftus & Ginn, 1984; Michaels & Turvey, 1979)で CHRNA4 遺伝子多型効果が観察されたことから、実験 1 で示した瞬間シーンカテゴリ認識と注意の関連性についての結論は決定的ではない。むしろ、ANT のみでは全ての注意要素をカバーできていない可能性があることを示している。Treisman (2006)によると、シーン全体のレイアウトを認識する上で分散的注意は重要であることが主張されており、本研究の上位レベルカテゴリ認識でも同様のプロセスが必要である(Greene & Oliva, 2009; Oliva & Torralba, 2001)。従って、分散的注意が上位レベルカテゴリ認識に重要な役割を果たしており、その優位性の結果、CHRNA4 の TT 型/CT 型の自然シーンカテゴリ認識パフォーマンスが CC 型と比べて高いことを示唆している可能性がある。実際、分散的注意を必要とする多物体追跡課題(Multiple Object Tracking: MOT)においても、TT 型の分散的注意パフォーマンスが高いことが示されている(Espeseth et al., 2010)。この解釈の妥当性を確認するためにも、上位レベルカテゴリ認識における分散的注意を含む広範な注意機能の相関関係に関する研究が今後必要とされる。

第 4 章では、アセチルコリンの空間的注意に対する効果の再現性を検討した。空間手がかり課題において、CHRNA4 の CC 型のターゲット刺激に対する反応時間の利得(Benefit)が TT 型/CT 型より大きいことが報告されている(Parasuraman et al., 2005)。ゲノムワイド関連研究及び候補遺伝子研究では、結果の再現性が問題視されている(Lohmueller et al., 2003; Chanok et al., 2007; Chabris et al., 2012)。そこで本研究では、Parasuraman et al. (2005)の追試実験を行い、日本人を対象に彼らの結果の再現性について検討した。その結果、Parasuraman et al. (2005)とは逆パターン、すなわち TT 型/CT 型の Benefit が CC 型より大きいという多型効果が見られた。さらに、実験 1 の課題(アルファベットが母音か子音の判断)の難易度は、先行研究の実験参加者(米国人)と実験 1 の実験参加者(日本人)では異なる可能性がある。従って実験 2 では、言語的ニュートラルなターゲット刺激としてガボールパッチを代用し、方位弁別課題を行った。しかし、実験 2 の結果は実験 1 と同様、日本人では

Parasuraman et al. (2005)の結果の再現性は認められなかった。第4章より、未だ黎明期にある SNP 研究の追試実験の重要性が示唆された。先行研究を再現できなかった理由として、出版バイアス、効果量の過大評価、加齢、男女差、文化差などがあげられる(Houlihan et al., 2009; Zollner & Pritchard, 2007; Robinson & Kertzman, 1990; Rubia et al., 2010; Masuda & Nisbett, 2001)。特に、先行研究の実験参加者の平均年齢は本研究より 10 歳以上年齢が離れていた。実際、加齢による脳構造の変化、加齢と SNP の相互作用が空間的注意パフォーマンスに影響するも示唆されている(Espeseth et al., 2006; Raz et al., 2005)。さらに、当然のことながら、このような外的要因のみならず、複数の SNP もしくは他の遺伝的多様性（マイクロサテライトやミニサテライトなど）の相互作用が関与していることが考えられる。この問題を解決するためには、ゲノムワイドアプローチを用いること、行動に影響を与えうる複数の変数を考慮できる統計モデルを用いること、さらに、多型がもつ機能を分子生物学的手法によって解明することなどが必要となると考えられる。

第5章では、空間手がかり課題における西洋人（カナダ人）と東洋人（日本人）の *CHRNA4* の多型効果を検討した。西洋人は Parasuraman et al. (2005)の結果、東洋人は第4章の研究結果と同様の多型効果が観察されることが予想された。実験では、両国間の課題の難易度を統制するため、第4章の実験2で用いられたガボールパッチの傾き判断を実験参加者に課した。実験の結果、日本人の *CHRNA4* の TT 型/CT 型の Benefit は CC 型よりも高く、カナダ人のデータでは、*CHRNA4* の多型効果は見られなかったが、*CHRNA4* と文化の相互作用が認められた。*CHRNA4* と文化の相互作用には、日本人の Benefit の多型間の違いが大きく影響していると考えられた。カナダ人のデータで多型効果が確認されなかった原因のひとつとして、文化間のリスク選好の違いが考えられる(Weber, Hsee, & Sokolowska, 1998)。すなわち、東洋文化圏の個人は、誤答しないように慎重に認知課題に取り組む傾向がある。実際、本実験のカナダ人の反応時間は日本人より速かった。従って、カナダ人の全体的な反応時間が速かった結果、Benefit の多型間で有意差が確認できなかったと考えられる。第4章の研究から問題視してきた Parasuraman et al. (2005)の追試ができない点については、ターゲット刺激を変更したことによる課題の単純化、男女差、加齢などの効果の可能性を否定できない。また、Parasuraman は、文化的背景を統制せずに実験参加者のリクルートが行われていた可能性もある。

第6章では、第3～5章で明らかになった研究結果について、アセチルコリンと注意機能の関連を総合的に考察した。シーン知覚との相関を含む本研究の結果は分散的注意機能の介在を想定することで統一的に説明できるという仮説を提案した。一方、研究の再現性の有無とその理由を正しく評価するためには、被験者集団の年齢、文化的背景とその影響に関する綿密な考察が不可欠であることを先行研究の知見も併せて議論した。